Aus der Dermatologischen Abteilung
des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg
Leitender Oberarzt: Professor Dr. Hans Ritter

Multiple Carcinoide der Haut

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

HANS HERMANN KLUPP
aus Hamburg
Assistenzarzt

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Professor Dr. Ritter
2. Berichterstatter: Professor Dr. Mulzer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16 / Fernruf 36 50 89

Noch immer gehen die Ansichten über die Zweckmäßigkeit der Bezeichnung „Multiple Carcinoide der Haut“ sehr auseinander, und bei Durchsicht der Literatur wird dieser Eindruck noch verstärkt. So erscheint es angebracht, an Hand eines neuerlich in der Dermatologischen Poliklinik des Krankenhauses St. Georg zu Hamburg beobachteten Falles die zur Zeit herrschenden Ansichten auf diesem Gebiet einmal zusammenzufassen. Außerdem sei noch ein weiterer Fall aus derselben Klinik angeführt, der schon 1921 auf dem Deutschen Dermatologen-Kongreß in Hamburg von Arning vorgestellt wurde. An Hand dieses Falles machte Arning den Vorschlag, derartige Bilder, in Anlehnung an die sogenannten Carcinoide der Darmschleimhaut im Appendix, als „Multiple Carcinoide der Haut“ zu bezeichnen.

Im ersten Falle handelt es sich um einen 42jährigen Mann, der seit etwa 12 Jahren an den genannten Hauterscheinungen leidet.

Aus der Familienanamnese ist in bezug auf die vorliegende Erkrankung nichts Wesentliches zu bemerken. Aus der Vorgeschichte des Patienten selbst ist zu erwähnen, daß er sich im Felde eine Schußfraktur des rechten Oberschenkels zuzog und 1923 eine inzwischen abgeheilte Lues akquirierte.

Seit etwa 12 Jahren bestehen nun die Hautveränderungen, die der Mann zunächst überhaupt nicht beachtete. Zuerst entstanden an einigen Stellen der Brusthaut leichte Rötungen. 1931 hatte der Patient an diesen Hautveränderungen die ersten subjektiven Erscheinungen, die in leichtem Jucken und in einer feinen Abschilferung bestanden. Er ging deshalb zu einem Arzt, der eine Salbenbehandlung einleitete. Es trat eine leichte Besserung ein, jedoch heilten die Stellen niemals völlig ab. Im Herbst 1935 suchte der Patient erneut einen Arzt auf. Es wurde wieder mit Salbe behandelt mit dem gleichen Erfolg wie vorher. Ende September 1937 zeigten sich neue Herde, die der betreffende Arzt jetzt für multiple Carcinoide der Haut hielt.

Zur Sicherung der Diagnose wurde in der Dermatologischen Poliklinik des Krankenhauses St. Georg eine Probeexcision aus einem Herd in der Kreuzbeingegend vorgenommen. Die histologische Untersuchung ergab ein Basalzellencarcinom.

Bei der Nachuntersuchung des Patienten in der Poliklinik ergab sich folgender Befund:

42jähriger Mann in ausreichendem Allgemeinzustand, von schmächtigem Körperbau. An den inneren Organen kein pathologischer Befund zu erheben. Reflexe etwas lebhaft, stark ausgeprägter roter Dermographismus.

Lokalbefund: Über die Haut des Halses und Rumpfes verteilt finden sich 12 verschiedene Herde in allen Größen. Unter dem Kehlkopf sieht man eine pfennigstückgroße, ziemlich scharf begrenzte, runde Hautrötung mit leichter Schuppenbildung, 10 cm darunter eine ebenso große, noch etwas unscharf begrenzte Hautveränderung der gleichen Art. In Höhe des vierten Intercostalraumes links neben dem Sternum findet sich eine fünfmarkstückgroße, scharf begrenzte Hautläsion von blaß-roter Farbe. Der Rand derselben ist etwas erhaben und mit kaum stecknadelkopfgroßen, bräunlichen Knötchen besetzt. Auch innerhalb des Herdes zeigt sich eine feine punktförmige, bräunliche Pigmentierung; außerdem fällt wieder die leichte Schuppung auf. In Höhe der rechten Brustwarze, zwischen dieser und der Mittellinie, ist ein markstückgroßer, etwas bogig begrenzter Herd sichtbar, der mit dicken, gelblich-bräunlichen Borken bedeckt ist. Diese Borken stoßen sich nach Angabe des Patienten allmählich ab, und dann tritt eine gerötete, leicht nässende Fläche zutage. Weitere kleine Herde finden sich in der rechten Achselhöhle und etwas unterhalb derselben. Lateral von der linken Brustwarze ein runder, regelmäßig begrenzter, stark geröteter und schuppender Herd, an dem ebenfalls die mehr punktförmige ungleichmäßige Rötung in Erscheinung tritt. Am vorderen Rande des linken M. deltoideus sehen wir einen kleinen Herd mit erhabenen bräunlichen Krusten und mit Schuppung, ferner in der Sacralgegend einige markstückgroße Herde derselben Art. An der Haut des Patienten fällt weiterhin das Vorhandensein von zahlreichen hirsekorngroßen Haemangiomen und von einigen Naevi pigmentosi auf.

Außerdem ist an der Rumpfhaut ein Kranz von teleangiektatisch erweiterten Hautgefäßen zu beachten, der dem Verlauf des unteren Rippenbogens folgt. Diese Veränderungen scheinen im Hinblick auf die Ätiologie besonders erwähnenswert, wie noch an späterer Stelle auszuführen sein wird.

Ein zweiter Fall sei hier angeführt, der seit 26 Jahren an der Dermatologischen Abteilung des Krankenhauses St. Georg in Hamburg unter Beobachtung steht.

Auf dem Deutschen Dermatologen-Kongreß 1921 in Hamburg wurde von Arning eine Patientin vorgestellt, bei der die im folgenden beschriebenen Hauterscheinungen damals seit 10 Jahren bestanden. Die Patientin übte den Beruf einer Telophonistin aus. Etwa im Jahre 1904 war bei der Patientin auf der rechten Schläfe an der Druckstelle des Telephonbügels ein fünfmarkstückgroßes Ulcus rodens aufgetreten, das auf intensive Röntgenbestrahlung völlig zurückging und 1922 nur noch als glatte Narbe sichtbar war. Die Patientin gab an, 8 Jahre nach Entstehung dieser ersten Affektion im Gesicht seien weitere Stellen auf dem Rumpf, an beiden Inguines, in beiden Supraclaviculargruben und an den Axillas aufgetreten. Die Herde sollen allmählich ohne Jucken als kleine rauhe Stellen entstanden sein, hätten sich peripher vergrößert und wären nach einigen Jahren wieder abgeheilt und durch in der Umgebung aufsprießende Stellen ersetzt worden.

Auf Arning machte die Affektion zunächst den Eindruck eines Lichen planus, da die Stellen einen weißlich-grauen, perlmutterartigen Glanz aufwiesen und auch etwas braun-violette Pigmentation zeigten. An vielen Stellen schien auch eine leichte Abhebung der verdickten Partien der Epidermis stattzufinden. Drüsenschwellungen fehlten, die Schleimhäute waren ohne Befund, der Allgemeinzustand war ausgezeichnet. Bei der histologischen Untersuchung dieser Efflorescenzen fanden sich überraschender Weise überall flache Tumoren vom Bild eines Basalzellencarzinoms Typus Krompecher.

Auf einem Südwestdeutschen Dermatologen-Kongreß in Mainz 1928 wurde der Fall von Karrenberg (Hamburg) erneut vorgetragen. Das Allgemeinbefinden war nach wie vor gut, es bestand kein innerer Tumor. Nach nochmaliger Röntgenbestrahlung (40mal, 4 mm Al) erfolgte wieder glatte Narbenbildung, teilweise mit leichter Pigmentation. Iinzwischen war 1924 ein neues Ulcus an der rechten Schläfe aufgetreten, außerdem gleichzeitiges Erscheinen neuer Plaques am Rumpf. Die histologische Nachuntersuchung der Körperherde ergab multizentrische Basalzellencarcinome, die des Schläfenherdes Stachelzellenkrebs. 1925 Rezidive, desgleichen 1927. Jedesmal temporäre Besserung durch Röntgenbestrahlung.

Auf dieser Tagung wurde in der darauf folgenden Besprechung die Bezeichnung Carcinoide abgelehnt mit der Begründung, daß über diese Bezeichnung noch große Uneinigkeit in Pathologenkreisen herrsche. Vielmehr wurde der Vorschlag gemacht, derartige Affektionen „Carcinoma idiopathicum multiplex cutis" zu nennen.

Die letzte Nachuntersuchung der Patientin erfolgte im Februar 1938. Der Befund glich im wesentlichen noch dem 1921 von Arning erhobenen. Der Allgemeinzustand ist ausgezeichnet, die Herde am Rumpf sind unverändert, nur an der Gesichtshaut sind neue Ulcera aufgetreten. An der linken Schläfe findet sich ein etwa 15 cm langes, 2 bis 3 cm breites Ulcus, das seit 1½ Jahren besteht und seit Oktober 1937 Tendenz zur Abheilung zeigt. Das Ulcus erstreckt sich bis in die Gegend des linken Ohres und ist im vorderen Abschnitt narbig abgeheilt, während der Teil über dem Ohr noch stark näßt. Ein weiteres fünfmarkstückgroßes Ulcus findet sich auf der Stirn über dem rechten Auge.

Schon 1921 entwickelte sich im Anschluß an Arnings Vorschlag eine lebhafte Diskussion. Jadassohn (Breslau) erinnerte an einen von ihm beobachteten Fall, wo es neben multiplen, lange Zeit bestehenden, oberflächlichen Herden zu einem großen, gewucherten und zerfallenen Herd am Bauch gekommen sei. Er war daher für die Beibehaltung der Bezeichnung „Epitheliom". Auch Herxheimer (Frankfurt) war der gleichen Ansicht, zumal auch ein Ulcus rodens 20 bis 30 Jahre benigne bleiben und dann maligne entarten könne. Zieler und Frieboes wiesen darauf hin, daß trotz jahrelangen gutartigen Verlaufes bei solchen Fällen an einem einzelnen Herd maligne Entartung stattfinden könne, diese Ansicht entspräche auch den Beschreibungen Krompechers. Einen ähnlichen Standpunkt vertrat auch Volk (Wien), der ebenfalls

in prognostischer Hinsicht zur Vorsicht mahnte. Nur Kyrle (Wien) sprach sich aus Beobachtung zweier eigener Fälle heraus für die Bezeichnung „Carcinoide“ aus.

Es sind nun aus der Literatur eine ganze Reihe ähnlicher Fälle bekannt. So berichten 1926 Ormsby und Mitchell von einem 77jährigen Manne mit einer Anzahl Plaques an verschiedenen Körperstellen. Die Veränderungen bestanden seit 24 Jahren. Die Erkrankung wurde immer als Psoriasis angesprochen, bis die histologische Untersuchung ein Basalzellenepitheliom ergab. Differentialdiagnostisch wollen die beiden Autoren besonders die Bowenssche Krankheit und den Morbus Paget abgegrenzt wissen, die nach ihrer Ansicht nicht als praecancerös, sondern schon als Carcinom anzusprechen sind. Auch Fox (New York, 1926) führt einen 40jährigen Mann an, der seit 3 Jahren im Gesicht circinäre Herde verschiedener Größe aufwies. Die Efflorescenzen waren leicht eleviert, mit geperltem Rand und atrophischem Zentrum versehen, andere waren derb, verkrustet und warzenähnlich. An Stelle früherer Efflorescenzen fanden sich zahlreiche Narben. Histologisch wurde ein Basalzellenepitheliom diagnostiziert. Pfahler beschreibt einen Fall: 57jähriger Mann mit über 100 typischen Epitheliomen über den ganzen Körper verstreut, histologisch Basalzellenkrebs, an der Schulter Übergang in Plattenzellkrebs, am Finger Kombination beider Formen. Wise führt einen Fall von oberflächlichem benignem Epitheliom der Haut an und befaßt sich besonders mit der differentialdiagnostischen Abtrennung dieser Fälle gegenüber einer Reihe klinisch ähnlicher Fälle, wie der Bowensschen Krankheit, dem extramammären Paget, dem Arsenepitheliom und schließlich dem Keratoderma. Auch der Japaner Numata berichtet von einer 44jährigen Frau, die an beiden Händen und Füßen grau-weiße, scharf begrenzte Plaques mit erhabener Umrandung aufwies. Nach dem histologischen Befund hält er die Erscheinungen für einen praecancerösen Zustand. Paul Unna jun. (Hamburg) stellte 1929 auf einem Kongreß in Königsberg folgenden Fall vor: 67jähriger Fabrikant, seit 15 Jahren Hautausschlag, der fast ausschließlich auf die Rumpfhaut beschränkt war. Es handelte sich um multiple oberflächliche, flache und benigne Basalzellenepitheliome der Rumpfhaut. Daneben bestanden andere praecanceröse Zustände, wie eine größere Anzahl seborrhoischer Warzen und blauvioletter Angiome, sowie ein Ulcus rodens. An dem größten Tumor befand sich ein etwa birnengroßes Ulcus, in dem sich deutlich gemischtzelliges Carcinom nachweisen ließ.

Nach den Ausführungen Unnas sind die Rumpfbasaliome in der Weltliteratur unter den verschiedensten Namen beschrieben, meist als multiple benigne oberflächliche Epitheliome. Synonyme sind: Carcinoide Arnings, Epithelioma pagetoides (Darier), Epithelioma erythematoides (Graham Little). Auch bei dem eben angeführten Fall allmähliche Entwicklung (15 Jahre) aus unscheinbaren Warzen und Flechten, bei Wundscheuern Absonderung von klebriger Flüssigkeit. Außer leichtem Jucken keine Beschwerden, Allgemeinbefinden nicht beein-

trächtigt. Alle Herde flach, kaum erhabener, harter, scharfer, filiformer Rand mit feinsten, perlartig aufgereihten Knötchen besetzt. Neigung zu Spontanheilung und zentraler Atrophie. Lymphdrüsenschwellung fehlt. Histologisch zeigen die nicht erodierten Epitheliome das typische Bild eines Krompecher Basalioms.

Nach einer weiteren Literaturangabe ist dieser Patient später nach vergeblicher Strahlenbehandlung sowie umfangreicher kaltkaustischer Behandlung an seinem Carcinom kachektisch zugrunde gegangen. Unna äußerte bei dieser Gelegenheit, daß die Prognose dieser lange Zeit gutartigen Erkrankung keineswegs durchaus gutartig sei, was auch Graham Little und französische Autoren bestätigen. Zu gleicher Zeit mit dem Übergang des Basalzellencharakters in den gemischtzelligen Typ findet nach längerem oder kürzerem Bestand ein Übergang in Bösartigkeit statt.

Dieselbe Ansicht vertritt auch Stein, der einen Fall unter der Diagnose multiple Hautcarcinoide und Basalzellenepitheliom vorstellt. Wenn auch diese Bildungen zeitlebens bestehen können, ohne in Carcinom überzugehen, so spricht doch das Vorkommen von Hautcarcinoiden und einem ausgedehnten Basalzellenkrebs dafür, daß die carcinomatöse Bildung jederzeit aus einem Carcinoid hervorgehen kann. In der hieran anschließenden Aussprache erklärte Fuhs, der in der Klinik Arzt eine Reihe ähnlicher Fälle mit allerdings viel größerer Zahl von Krankheitsherden beobachten konnte, die Efflorescenzen seien nicht praecancerös, sondern bereits ausgesprochene Basalzellencarcinome vom multizentrischen Typ und besonderer Gutartigkeit. In Analogie zu den gleichfalls auf Entwicklungsanomalien beruhenden carcinoiden Tumoren im Dünndarm und Wurmfortsatz empfiehlt auch er in Übereinstimmung mit Arning die Bezeichnung multiple Carcinoide.

Keining berichtet von einem Fall mit multiplen Basaliomen, bei dem ein Herd auf der Brust histologisch die typische intraepidermoidale Genese des Basalioms erkennen ließ (multiple Wirbelbildungen in der Epidermis), während ein zweiter Herd am Abdomen ein Basaliom darstellte, welches auf breiter Fläche kammzinkenartige Epithelwucherung in die Tiefe erkennen ließ.

Rogg erwähnt zu dem Vorschlag Arnings, den Namen Carcinoide für derartige Tumoren auch in der Dermatologie einzuführen, daß er bereits 1912 über Carcinoide des Appendix publiziert habe. Das histologische Bild dieser Tumoren gleiche dem der echten Carcinome, nur fehle das destruierende Wachstum. Arning bemerkt hierzu, daß er den Namen Carcinoide auf Rat des pathologischen Anatomen Simmonds gewählt habe, der das histologische Bild und die klinische Benignität dem gleich stellte, was von Tumoren des Dickdarms und besonders des Appendix bekannt sei.

Ormsby führt zwei Fälle an:

1. Fall: 55jähriger Mann, Hautkrankheit besteht seit 7 Jahren. Zahlreiche Herde an Vorder- und Rückseite des Rumpfes und auf den Schultern. Herde mit feinem walzenförmigen, perlartigem Rand, Mitte

rot, schuppig, atrophisch, über den ganzen Herd verstreut mehrere kleine Knötchen. Histologisch: Basalzellenkrebs.

2. Fall: 61jähriger Mann. Die Krankheit bestand 1926 seit 6 Jahren. 8 bis 10 Herde auf Vorder- und Rückseite des Rumpfes, von der beim 1. Fall beschriebenen Art. Auf Behandlung mit Kohlensäureschnee war der größte Teil der Herde verschwunden. Der hauptsächlichste zurückgebliebene Herd war ein roter, krustiger, infiltrierter Fleck, dollargroß, ähnlich einer seborrhoischen Dermatitis. Er hatte keinen walzenförmigen Rand.

Ormsby hielt es für gut, diese Fälle vorzustellen, weil sie beide den oberflächlichen Typ der Epitheliomatose haben und doch klinisch verschieden aussehen, nämlich der erste Fall wie ein dermatitisähnliches Ekzem und der zweite wie eine seborrhoische Dermatitis. Derartige Fälle, die wie Ekzem, teilweise auch wie Psoriasis aussehen, aber an Ort und Stelle bestehen bleiben, sollten dazu bestimmen, sie mit Argwohn zu betrachten. Sie werden oft nicht erkannt. Die mit Krustenbildung einhergehenden Affektionen sind gelegentlich Stachelzellenkrebse, die Metastasen machen und tödlich enden können. In der Aussprache meint Zwick, diese Fälle hätten Züge, die bei den Dyskeratosen vom Typ der Paget-Krankheit gesehen werden. Er möchte daher den zweiten Fall als pagetoides Epitheliom bezeichnet wissen. Grindon dagegen macht darauf aufmerksam, daß man nach den Artikeln von Pautriers und von Wise überhaupt nicht mehr von extramammärem Paget sprechen dürfe. Was man aber wissen und verbreiten müsse, sei, daß diese Erkrankungen nicht gutartig sind. Sie könnten es lange bleiben, sich aber plötzlich ändern. Er selbst habe kürzlich einen Fall von multiplen erythematoiden Epitheliomen beobachtet. Nach einiger Zeit sei der Kranke an einem Gehirntumor zugrundegegangen.

Nomland berichtet über einen Fall von multipler oberflächlicher Epitheliomatose, bei dem sich drei verschiedene Arten von Hautveränderungen nebeneinander fanden. 1. zahlreiche oberflächliche Basalzellenepitheliome, 2. eine ulcerierende Läsion, deren histologisches Bild zwischen einem Basal- und Stachelzellenepitheliom liegt, und als metatypisches basosquamöses Epitheliom zu klassifizieren ist, 3. ein atypisches Basalzellenepitheliom mit viel Melaninpigment. Auch in diesem Falle ist also ein Nebeneinander von gutartigen und bösartigeren Formen zu beobachten.

In diesem Sinne berichtet auch Elles über einen Fall von multiplen Epitheliomen der Haut. Krankheitsdauer 15 Jahre. Histologisch Basaliom. Rückbildung nach Grenzstrahlenbehandlung (Erythemdosen). Eines Tages derbe, unbewegliche Tumormasse in der rechten Axilla mit Ödem des Armes; Radikaloperation, Biopsie: metastatisches Plattenepithelcarcinom. Ein Jahr später erneut Metastase in der Fossa supraclavicularis.

Montgomery versucht, in die vielfältige Namengebung der hier beschriebenen Hautkrankheiten einige Klarheit zu bringen. Unter dem Titel „Surperfizielle Epitheliomatosen" faßt er eine große Gruppe von

Hauterkrankungen zusammen, die unter den verschiedensten Namen laufen (erythematoides benignes Epitheliom, multiple oberflächliche Basalzellenepitheliome, Carcinoide der Haut, Epitheliom vom Bowen-Typ, pagetoides Epitheliom, Carcinoma cutis multiformis). Er schlägt zur Vermeidung von Irrtümern den obigen Titel vor und will davon abgetrennt wissen: gewöhnliche Epitheliome des Gesichtes und der Extremitäten, Epitheliome nach Arsenkeratosen und Radiumdermatitis, Bowen- und Pagetsche Krankheit, einschließlich extramammärem Paget. Seiner Studie zugrunde liegen 18 Fälle der Erkrankung, sowie mehrere der differentialdiagnostisch wichtigen Krankheiten, einschließlich Keratoma senile. In bezug auf das klinische Bild erwähnt Montgomery, daß die Affektionen gewöhnlich am Stamm und an den oberen Partien von Armen und Beinen auftreten. Die Läsionen sind einzeln oder in großer Zahl vorhanden, teilweise bis zu 200 an ein und demselben Individuum. Er unterscheidet zwei Typen. Zu dem ersten Typ rechnet er einmal trockene, schuppende, erythematöse Plaques, meist Basalzellencarcinome, zum anderen nässende, krustöse, ekzematoide Läsionen, meist Stachelzellkrebse. Kennzeichnend für diesen ersten Typ ist der scharf abgesetzte, leicht aufgeworfene Rand und die Tendenz zentraler Involution, dazu ovale oder circinäre Begrenzung, manchmal auch „arciformes" Aussehen, hin und wieder Auftreten feiner Schüppchen wie bei einer Psoriasis. Beim zweiten Typ unterscheidet er wieder zwei Unterarten. Bei der ersten Unterart besteht Ähnlichkeit mit der Paget-Erkrankung, die zweite ähnelt einem Plaque einer ekzematoiden Dermatitis. Bei beiden findet sich kein Rand wie beim Basalzellencarcinom. Der Typ 2 ist im Vergleich zum Typ 1 sehr selten. Das Durchschnittsalter für das Auftreten der superfiziellen Epitheliomatosen liegt nach Montgomerys Angaben bei 40 Jahren, sein jüngster Patient war 28, sein ältester 60 Jahre alt. Die Durchschnittsdauer der Erkrankung betrug 13 Jahre. Der älteste Fall bestand 30 Jahre, der jüngste 1 Jahr. Von seinen 18 Fällen waren 10 Frauen und 8 Männer. Keiner seiner Patienten hatte Efflorenscenzen unterhalb der Ellenbogen oder Knie, noch im Gesicht. Der Lieblingssitz war der Stamm. Bei 4 Patienten fanden sich außer den hier zur Diskussion stehenden Erscheinungen noch wachsähnliche Papeln, bei 4 anderen senile Keratosen. Einmal fand sich Stachelzellenkrebs mit gleichzeitiger Radiumdermatitis am Zeigefinger, dreimal ein Ulcus rodens im Gesicht. Fast alle Patienten hatten außerdem gewöhnliche Naevi pigmentosi. In je einem Falle bestand eine Psoriasis, eine seborrhoische Dermatitis, eine Rosazea und eine Lues latens.

In 16 Fällen wurde eine histologische Untersuchung an Hand einer Probeexzision vorgenommen. Bei allen fand sich in einer oder mehreren Läsionen ein Basalzellencarcinom, in 5 Fällen Übergangsformen, in 3 Fällen spinocelluläres Carcinom.

Zur Frage der Ätiologie bemerkt Montgomery, daß nach seiner Ansicht keine Beziehung zu epithelialen Naevi noch zu seborrhoischen oder senilen Keratosen bestehe. Auch spielen Trauma oder Belichtung keine Rolle. Die Tendenz zum multiplen Auftreten legt den Gedanken an eine hereditäre Praedisposition nahe. Nach seinen Erfahrungen

bezüglich der Behandlung haben sich die Efflorescenzen meist resistent gegen Röntgen- oder Radiumbehandlung sowie gegen Kohlensäureschnee erwiesen, er hält Exzision für das beste. Dem stehen allerdings die Erfahrungen bei dem Falle Arnings entgegen, der vorzüglich auf Röntgenbestrahlung reagierte, wie auch Karrenberg verschiedentlich betonte. Auch Nicolas weist bei anderer Gelegenheit darauf hin, daß betreffs der Beeinflußbarkeit der baso- und spinocellulären Epitheliome durch Röntgenbestrahlung über die Brauchbarkeit dieser Methode doch wohl Einstimmigkeit herrsche. — An dieser Stelle sei einiges über die Therapie gesagt, die von den verschiedenen Autoren recht unterschiedlich gehandhabt wird.

Abramowitz ist für Röntgenbestrahlung, ebenso Chatellier, der außerdem Radium oder chirurgische Behandlung empfiehlt. Fuhs hat gute Erfolge mit Elektrotomie oder Elektrokoagulation und Radiumnachbestrahlung erzielt. An anderer Stelle erwähnt er auch Heilungen mit Buckys Grenzstrahlen.

Skeer führt zunächst eine Zerstörung mit Galvanokaustik durch und schließt dann eine Röntgenbestrahlung an.

Berkowitz, Walter, Gauvain schlagen Elektrodesiccation vor. Graham hat die besten Erfolge mit Radium gesehen.

Coste berichtet an Hand eines Falles (71jähriger Mann mit zahlreichen rezidivierenden Epitheliomen an den verschiedensten Körperteilen) über glänzende Erfolge durch Röntgenbestrahlung. Der Mann sei bereits vielfach mit Röntgenstrahlen und ultraviolettem Licht behandelt, daher hätte sich eine ausgedehnte sklerosierende Röntgendermatitis entwickelt. Bei erneuter Bestrahlung der auf dem Boden der Röntgendermatitis entstandenen Tumoren sei keine Verschlimmerugn der Röntgendermatitis eingetreten, was Verfasser sich nicht zu erklären vermag. Nach Costes Ausführungen vergehen im allgemeinen nur 5 bis 6 Wochen bis zur endgültigen Vernarbung bei einfachen Hautepitheliomen. In 97 bis 98% der Fälle ist Rezidivfreiheit zu erwarten.

Andere Autoren weisen jedoch darauf hin, daß bei der Röntgenbestrahlung bei anfänglich guten Resultaten häufig Rückfälle auftreten. Sie halten eine chirurgische Therapie für erfolgreicher.

Andere Wege geht Rebaudi; er spricht von einer neuen biologischen Therapie der Hautepitheliome und will gute Erfolge in 9 Fällen gesehen haben, bei denen er Ultrapepton intrakutan einspritzte.

Farber hält folgende Behandlung für ausreichend: Auskratzen der Herde, dann tamponieren mit einer Mischung von Formalin, Lysol und Ferrum sesquichloratum. Er hat 25 Kranke so mit Erfolg behandelt.

Fox erwähnt einen Fall von Epitheliomatose cutis (18 Herde), der beim Bekanntwerden schon 25 Jahre bestand. Der Patient war bei völligem Wohlbefinden, obgleich niemals Behandlung durchgeführt wurde.

Smith berichtet über einen Fall von multiplen primären squamocellulären Hautcarcinomen bei einem jungen Mann mit Ausgang in spontane Heilung.

In bezug auf die Ätiologie der hier besprochenen Erkrankungen erklärte Arning 1922 an Hand seines Falles, daß drei Arten der Entwicklung möglich seien. Entweder handle es sich um Entwicklung von Carcinomen auf verschieden gelegenen Gebieten der Haut auf der Basis einer angeborenen Keimanlage, oder aber um eine lymphogene oder haematogene Metastasierung von Geschwulstelementen von der Ursprungsstelle (in seinem Fall also von der Schläfe) aus. Außerdem müßte man sich noch fragen, ob ein solcher Fall nicht geeignet sei für die Übertragung eines eigentlichen Carcinomvirus zu sprechen, das durch die kratzenden Finger von der Ursprungsstelle übertragen worden sei. Arning selbst spricht sich entschieden für die erste Art der Entwicklungsmöglichkeiten aus. An dieser Stelle schlägt er auch den Namen multiple Carcinoide vor. Er will damit ausdrücken, daß es sich um fast benigne Neubildungen handelt. Also auch er ist anscheinend von der unbedingten Gutartigkeit dieser Erkrankungen nicht ganz überzeugt.

Auch die Entwicklung dieser Dermatosen aus senilen Warzen ist umstritten, wenngleich die Mehrzahl der Autoren ein Zusammentreffen beider Formen für zufällig halten. So Lutz, nach dessen Ansicht Verrucae seniles im Gegensatz zur Keratosis senilis kaum je eine Degeneration zu Epitheliomen aufweisen. Die gleiche Ansicht vertreten auch Sibley und Knowsley. Chatellier nimmt bei den primären multiplen Epitheliomen der Haut einen haevogenen Ursprung an. Cole und Driver geben bekannt, daß fast die Hälfte aller bei ihnen seit 1914 beobachteten Epitheliomatosen mit Psoriasis vergesellschaftet waren. Nach Wright und Reuben besteht aber zwischen Psoriasis und multiplen oberflächlichen Epitheliomen kein pathogenetischer Zusammenhang.

Für die Annahme einer Entwicklung dieser Epitheliomatosen aus einer angeborenen Keimanlage sprechen auch solche Fälle, bei denen diese Erkrankung oder überhaupt Krebs familiär gehäuft auftreten. So erwähnt Szodoray einen Fall von multiplen Epitheliomen, bei dem drei Geschwister an Krebs starben. Hewer sah einen Fall von multiplen Epitheliomen bei einem Albino. Hier fanden sich keratotische Herde und seborrhoische Warzen, sowie drei Basalzellenepitheliome. Verfasser hält dieses für einen Beweis des Zusammenhanges zwischen Licht und Epitheliomentstehung. Die Epitheliome seien infolge Fehlens des Pigmentschutzes von der Sonne provoziert. Etwas Ähnliches beobachtete Mestre bei einem Fall von vollständigem Albinismus mit multiplen Hautepitheliomen. Hier fanden sich außerdem verschiedene histopathologische Typen nebeneinander. Besteht auch bei den letztgenannten Fällen die Möglichkeit einer Entwicklung durch exogene Reize, so ist doch der exakte Nachweis schwer zu erbringen und ein zufälliges Zusammentreffen nicht auszuschließen. Jedenfalls ist nach den zur Zeit herrschenden Ansichten die endogen bedingte Entstehung wohl die wahrscheinlichere. So führen Borrmann und Mc. Donach die Basalzellenkrebse auf endogene Entwicklungsstörungen zurück, während Krompecher den postfetalen Entwicklungsmechanismus in den Vordergrund stellt. Aber auch Frieboes, Hoffmann, Jadassohn und

Adamson nehmen an, daß die aus gleichen Basalzellen aufgebauten Geschwülste schon im Keim angelegt sind. Nach Borrmann entstehen diese Bildungen nicht in, sondern unter der Epidermis. Er nimmt also eine Entwicklung aus embryonal verlagerten Zellen ganz allgemein an, was Krompecher nur für die Gesichtsspaltengeschwülste gelten läßt. Frieboes zählt diese Art epithelialer Tumoren den Naevi zu, und er meint, sie seien ausschließlich im Keim oder doch spätestens in der ersten Entwicklung intrauterin angelegt. Mracèk spricht vom Auftreten multipler Hautkrebse auf Grund praeexistierender chronischer Hautaffektionen. Dies spräche also für eine Reiztheorie im Sinne Fischer-Wasels.

Das Bild über die im Vorangehenden besprochenen Hautaffektionen wäre unvollständig ohne eine eingehende histologische Betrachtung, wenn auch kein unbedingter Zusammenhang zwischen Gewebsaufbau und Bösartigkeit einer Geschwulst zu bestehen braucht.

Richter und Schwalbe verstehen unter „Epitheliom" eine paratypische Neubildung, welcher das besondere Kennzeichen des Carcinoms, das seine Bösartigkeit bedingt, nämlich die atypische Neubildung, fehlt. Sie nehmen an, daß alle diese Neubildungen von Talg- und Schweißdrüsen bzw. Haarfollikeln abstammen.

Frieboes erwähnt bezüglich der Zusammensetzung der epithelialen Tumoren der Haut ihre große Mannigfaltigkeit in Größe und histologischem Aufbau. Eine große Gruppe setzt sich aus undifferenzierten basalen Epithelialzellen zusammen, andere lassen ihre Abkunft von einem differenzierten basalen Epithel (Talgdrüsen, Schweißdrüsen, Stachelzellen) erkennen. Die aus gleichen Basalzellen aufgebauten Tumoren sind meist gutartig. Man kann häufig an ein und demselben Falle alle Entwicklungsstadien vom kleinen, vom Epithel ausgehenden Zellprozeß angefangen, bis zum vollentwickelten Tumor beobachten. Gerade bei diesen basocellulären Tumoren finden wir häufig vom Epithel sich vorschiebende Zellsprossen, die sich allmählich durch Zellwucherungen und Verknäuelung zu einem subepithelial gelegenen Tumor entwickeln, bei dem dann später die schmale celluläre Verbindungsbrücke mit dem Epithel verlorengehen kann. Andererseits können sich ebenso von vornherein subepithelial gelegene Zellnester zum Tumor entwickeln und dann erst sekundär mit dem Deckepithel verschmelzen. — Die erste Art dieser basocellulären Tumoren ist das Basalzellencarcinom, besser Basalzellenepitheliom oder auch Basaliom genannt. Die äußerste Zellreihe dieser Tumoren ist meist streng palisadenförmig gestellt, so daß der Tumor wie von einem Lattenzaun umgeben erscheint. Diese Zellschicht ist fast stets dunkler gefärbt als die anderen Zellen. Die anderen Tumorzellen sind große, ovale oder rundliche, oder infolge enger Aneinanderlagerung polygonal gewordene Zellen mit schmalem Protoplasmaraum und großem, ovalem und rundlichem Kern, der ein, zwei, selten mehr Kernkörperchen und zahlreiche mit Kernfarbstoffen sich dunkelfärbende Körnchen enthält. Im Tumor findet sich ferner bereits schollig degeneriertes Bindegewebe, das besonders häufig Elastinfarbstoffe festhält und oft kolloide Degeneration aufweist.

Bei weiterem Wachstum kommt es zu Degenerationserscheinungen und zu Einschmelzungslücken. Diese Einschmelzungslücken mehren sich, konfluieren schließlich, und zuletzt ist auf dem Schnitt nur noch ein Ring zu sehen, der aus einer ein- bis zweireihigen Palisadenschicht besteht. Auch diese Schicht kann zugrundegehen, und es kommt zur Spontanheilung mit Narbenbildung. Bei längerem Bestand der Tumoren kommt es namentlich dann, wenn sie bei Sitz auf harter Unterlage (Stirn, Schläfe, Jochbogen) stark über das Hautniveau herausragen, zu oberflächlichem Zerfall und zu Ulceration, die meist ohne starke Entzündung verläuft. Das Wachstum ist auch dann noch sehr langsam. Gelegentlich erfolgt eine Weiterentwicklung zu einem basospinocellulären Tumor (sog. Mischform Krompechers), und dieser Tumor kann dann bösartig werden. Nach Krompecher werden heute die allein aus Basalzellen bestehenden Geschwülste nicht mehr zu den „Krebsen" gerechnet, sondern als Epitheliome und Basaliome bezeichnet, womit gesagt werden soll, daß diese Geschwülste, die aus Basalzellen bestehen, trotz Wachstumstendenz und oberflächlichem Zerfall in den meisten Fällen gutartig bleiben. Die eigentlichen primären Hautcarcinome dagegen sind Stachelzellkrebse.

In unserem zu Beginn der Arbeit berichteten Falle aus der Klinik Ritter (Hamburg) sowie in dem Falle Arnings ergab die histologische Untersuchung, wie schon erwähnt, das typische Bild eines Krompecherschen Basalioms. In beiden Fällen war im mikroskopischen Präparat die intraepidermoidale Entstehung des Basalioms deutlich zu erkennen. Diese Art der Genese hat ja auch Keining schon an Hand eigener Fälle demonstriert. Im übrigen stimmt das histologische Bild mit dem überein, was Frieboes über den Aufbau dieser Basaliome anführt. Man sieht den vollentwickelten Tumor, sowie den Beginn des Zellprozesses im Epithel. Daneben sind vom Epithel sich vorschiebende Zapfen und teilweise sogar subepithelialgelegene Tumormassen zu beobachten.

Zusammenfassend läßt sich also über die multiplen Carcinoide der Haut folgendes sagen. In bezug auf das klinische Bild dieser Dermatose herrscht ziemliche Einstimmigkeit. Die Lieblingslokalisation sind der Stamm und die proximalen Partien der Extremitäten. Die Anzahl der Herde bei den einzelnen Fällen schwankt zwischen nur zwei und drei und über zweihundert Läsionen. Der Beginn der Erkrankung äußert sich im Auftreten kleiner gelblich-rötlicher Herde mit Neigung zu peripherem Fortschreiten und zentraler Involution. Die Herde sind oval, circinär oder arciform begrenzt, haben einen aufgeworfenen leicht geperlten Rand und zeigen häufig perlmutterartigen Glanz und leichte Schuppung. Außerdem fällt bei sehr vielen Herden eine punktförmige Pigmentation auf. Unter Umständen kommt es zur Bildung von oberflächlichen Erosionen oder zur Krustenbildung. Ausgang in Spontanheilung ist möglich.

Ätiologisch dürfte es sich wohl um eine im Keim angelegte Entwicklungsstörung handeln. Dafür spricht bei diesem Patienten auch das gehäufte Auftreten von Mälern, Angiomen und ähnlichen Praecancerosen. Wir konnten diese Feststellung bei unserem in dieser Ar-

beit zuerst angeführten Falle machen. Sie wird bestätigt von anderen Autoren, wie Unna, der bei einem Patienten multiple Epitheliome, seborrhoische Warzen und Angiome nebeneinander sah, und Montgomery, der unter den 18 von ihm erwähnten Fällen fast bei jedem eine Häufung von Naevi pigmentosi feststellen konnte. Wenn auch die Möglichkeit einer Entstehung durch exogene Reize in besonderen Fällen nicht ganz ausgeschlossen erscheint (siehe die von Hewer und Mestre beobachteten Fälle bei Albinismus), so ist eine derartige Entwicklung in den meisten Fällen doch auszuschließen. Für unsere Annahme spricht wohl auch das familiär gehäufte Auftreten von Hautcarcinoiden und anderen Carcinomen (Szodoray).

Differentialdiagnostisch sind vor allem die Bowensche Dermatose und der extramammäre Paget abzutrennen, sofern diese letzte Form überhaupt ein eigenes Krankheitsbild darstellt (Grindon, Pautriers, Wise). Bei der Bowen-Krankheit sollen die einzelnen Herde keinen elevierten, geperlten Rand zeigen. Vor allem entscheidet hier die histologische Diagnose, da es sich beim Morbus Bowen um eine praecanceröse Erkrankung handelt, während wir bei allen hier beschriebenen Krankheitsbildern histologisch immer wieder ein Basaliom finden, das sich vom echten Krebs eben nur durch den Mangel an destruierendem Wachstum abhebt (Richter, Schwalbe, Frieboes).

In prognostischer Hinsicht äußern sich die meisten Autoren recht vorsichtig, da der Übergang zur Malignität noch nach Jahrzehnten stattfinden kann. Dagegen sprechen auch nicht die Fälle, die lange Zeit ohne Behandlung stationär bleiben, oder bei denen es zur Spontanheilung kommt.

In der Therapie nimmt den breitesten Raum die Behandlung mit Röntgenstrahlen oder Radium ein. Dann folgen Elektrokoagulation, Vereisung mit Kohlensäureschnee, chirurgische Therapie und Grenzstrahlenbehandlung.

Das Umstrittene bei der ganzen Erkrankung ist wohl die Namensgebung. Zu den eigentlichen Hautkrebsen darf man diese Bildung nicht zählen, da ihnen die typischen Kennzeichen, nämlich die atypische Neubildung und das destruierende Wachstum und somit die Malignität fehlen, wie Krompecher und andere ausführen. Andererseits paßt das Bild nicht in die Gruppe der praecancerösen Erkrankungen, da es sich doch schon um eine echte Neubildung handelt. So nehmen diese Affektionen eine Mittelstellung ein zwischen Praecancerose und eigentlichem Carcinom, wobei der Übergang in Carcinom allerdings jederzeit möglich ist. Will man nun diese Zwischenstellung durch eine entsprechende Namensgebung genauer kennzeichnen, so erscheint die Bezeichnung „multiple Carcinoide der Haut" durchaus zweckmäßig, was ja auch Arning, Stein und Rogg (Fuhs) genauer begründeten.

Am Schlusse der vorliegenden Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Ritter für die Überlassung des Themas und für seine Anregung zu danken.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. *Arning:* Archiv für Dermatologie und Syphilis. Sonderdruck aus Bd. 138, S. 458 (Kongreßbericht).
2. *Frieboes:* Grundriß der Histopathologie der Hautkrankheiten. II. Aufl. 1924.
3. *Gans:* Histologie der Hautkrankheiten. Bd. 2. 1928.
4. *Mracèk:* Handbuch der Hautkrankheiten. Bd. 4, I, S. 82.
5. Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten:

Bd. 28, S. 703: *Pfahler.*
„ 29, „ 11: *Karrenberg.*
„ 30, „ 339: *Wise.*
„ 30, „ 451: *Lutz.*
„ 30, „ 831: *Numata.*
„ 31, „ 415: *Paul Unna jun.*
„ 31, „ 566: *Kindler.*
„ 31, „ 685: *Stein.*
„ 31, „ 820: *Bruusgaard.*
„ 32, „ 558: *Karrenberg.*
„ 32, „ 612: *Graham.*
„ 32, „ 809: *Ormsby.*
„ 33, „ 93: *Nomland.*
„ 34, „ 197: *Montgomery.*
„ 34, „ 713: *Cole* und *Driver.*
„ 36, „ 446: *Fox.*
„ 37, „ 32: *Balban.*
„ 39, „ 193: *Rebaudi.*
„ 39, „ 649: *Farber.*
„ 40, „ 77: *Feßler.*
„ 42, „ 291: *Fuhs.*
„ 43, „ 534: *Mac Kee.*
„ 43, „ 759: *Hewer.*
„ 44, „ 523: *Naegeli (Lutz).*
„ 44, „ 666: *Wright, Reuben.*
„ 45, „ 17: *Fuhs.*
„ 47, „ 324: *Chatellier.*
„ 48, „ 704: *Mestre.*
„ 49, „ 42: *Smith.*
„ 50, „ 358: *Szodoray.*
„ 52, „ 555: *Dörffel.*

LEBENSLAUF.

Ich wurde am 14. August 1910 in Hamburg als Sohn des Volksschullehrers Hans Klupp und seiner Ehefrau Margaretha, geb. Hinzpeter, geboren. Von Ostern 1917 bis Ostern 1920 besuchte ich die Vorschule, darauf das Realgymnasium des Johanneums bis Ostern 1926 und zuletzt das Reformrealgymnasium Barmbeck in Hamburg, wo ich Ostern 1929 meine Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1929 begann ich mit dem medizinischen Studium an der Universität Hamburg. Zum Wintersemester 1932/1933 ging ich nach Heidelberg. Dort bestand ich im März 1934 mein Physikum. Vom Wintersemester 1934/1935 bis einschließlich Wintersemester 1935/1936 studierte ich wieder in Hamburg, dann ging ich nach Heidelberg zurück und bestand dort am 4. November 1936 mein Staatsexamen mit „gut". Vom 1. Dezember 1936 bis zum 30. November 1937 leistete ich mein Praktisches Jahr am Krankenhaus St. Georg, Hamburg, ab, und seit dem 1. Dezember 1937 bin ich als Assistenzarzt am Amt für Volksgesundheit, Gau Hamburg, angestellt.

Hans Hermann Klupp.